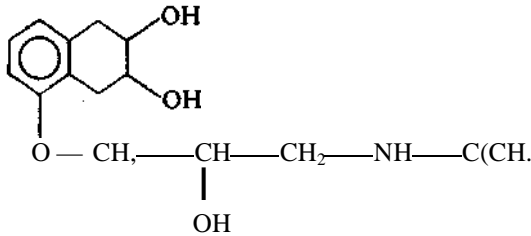


# Nadolol

## Synonym:

1-(tert-Butylamino)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-cis-6,7-dihydroxy-1-naphthyl-oxy)-propran-2-ol

## Chemische Formel:



## Beschaffenheit:

Weißes kristallines Pulver, hydrophil, leicht löslich in 95 %igem Äthanol und verdünnten Säuren (pH2); Ionisationskonstante  $pK_a = 9,67$ ; Molekulargewicht 309,41

## Verwendung:

*Indikation:* Langzeitbehandlung von Hypertonie, und Angina pectoris; katecholaminbedingte tachykarde Herzrhythmusstörungen.

*Gegenanzeigen:* kardiogener Schock, AV-Block II. und III. Grades, nicht kompensierte Herzinsuffizienz, obstruktive Atemwegserkrankungen, Schwangerschaft, Stillzeit.

## Vorkommen:

*Handelsname:* Solgol®, Solgol® mite, Solgeretic.

*Hersteller:* von Heyden GmbH, 8000 München 19, Squibb USA

*Darreichungsformen:* Tabletten zu 60 mg; O.P. mit 28, 50 und 100 Stück und A.P.; Tabletten zu 120 mg, O.P. mit 30, 50 und 100 Stück und A.P.

*Empfohlene Dosierung:* 30—120 mg/d in einer Dosis; bei eingeschränkter Nierenfunktion Verlängerung der Einnahmeintervalle entsprechend der Kreatininclearance.

## Wirkungscharakter:

1980 neu eingeführtes Betasympatholytikum mit nierendurchblutungssteigernder Wirkung; nicht kardio-selektiv, ohne intrinsic activity und ohne membranstabilisierende Wirkung. Angriffspunkt: N. besitzt antihypertensive, antianginöse, antiarrhythmische und anxiolytische Eigenschaften durch kompetitive Hemmung der adrenergen beta-1- und beta-2-Rezeptoren.

*Interferenzen:* Wie für alle Betablocker gilt auch für Nadolol: Blutdruckkontrollen sind erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von Kazecholaminspeicher-entleerenden Substanzen wie Reserpin und anderen Antihypertonika; Clonidin kann eine zusätzliche Pulsfrequenzverlängerung bewirken; die negativ-inotrope Wirkung von Narkotika kann verstärkt werden; Ether, Chloroform, Cyclopropan und Trichlorethylen sind zu vermeiden; die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin oder oralen Antidiabetika kann —oft unbemerkt— verstärkt werden; die gleichzeitige Gabe von Antiarrhythmika und Kalziumantagonisten vom Verapamiltyp kann die Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung erheblich verstärken; eine Wechselwirkung mit Ethanol besteht nicht.

## Pharmakokinetik:

*Aufnahme:* Resorption im Magen und oberen Dünndarm, rasch und mit einer Bioverfügbarkeit von 30—40 %. Maximale Serumspiegel werden nach 3-6 Stunden erreicht, bei 80 mg per os ca. 200 ng/ml. Bei wie-

derholter Gabe steigt die Konzentration, aber auch die Elimination an, so daß nach 6-9 Tagen ein Plateau erreicht wird. Bei intakter Nierenfunktion tritt daher keine Kumulation auf. Die Plasmaproteinbindung beträgt 20-30 %, die Liquorgängigkeit ist sehr gering.

*Metabolismus:* Keine Metabolisierung beim Menschen.

*Ausscheidung:* 70 % renal, 30 % über den Darm, die Eliminationshalbwertszeit beträgt 20—24 Stunden, die Gesamt-Körper-Clearance 1,6 ml/min/kg, die renale Clearance 0,95 ml/min/kg. Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Elimination nicht beeinträchtigt, da keine Metabolisierung.

*Dialysierbarkeit:* Nadolol ist dialysabel und kann durch forcierte Diurese beschleunigt eliminiert werden.

#### Toxizität:

*Akute Toxizität:* LD<sub>50</sub> (mg/kgKG) Maus p.o. 4800 i.p. 320 i.v. 60; Ratte p.o. 5300 i.p. 330

Bei oraler Applikation ist das Vergiftungsbild geprägt durch Ataxie und Tremor, der Tod tritt nach Krämpfen binnen 24 Stunden ein.

*Chronische Toxizität:* Dosen von 50-1600 mg/kg KG/d bei Ratten, Hunden und Affen über bis zu 2 Jahre führte nur zu Sedierung und Ataxie.

#### Symptome:

*Herz-Kreislauf:* Exzessive Pulsverlangsamung (unter 45/min), Blutdruckabfall; Verstärkung einer Herzinsuffizienz

*Gastrointestinal:* Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe.

*ZNS:* Schwindel, Sedierung; Kribbeln, Taubheits- oder Kältegefühl in den Gliedmaßen.

Bronchospasmus.

#### Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ), Gaschromatographie (quantitativ), Fluorometrie; Hochdruckflüssigkeitschromatographie

#### Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Natriumsulfat. Antidot: Glucagon 0,2 mg/kg als Kurzinfusion, anschließend 0,5 mg/kg KG/12 Stunden; dabei Metochlopramid i.v. als Antiemetikum. Bei exzessiver Pulsverlangsamung zunächst Atropin 0,5 mg i.v., evtl. wiederholt bis zur Gesamtdosis von 1 mg; bei Versagen Orciprenalin (Alupent®) 0,5 mg langsam i.v. Evtl. Hämodialyse oder forcierte Diurese als ultima ratio. Passagerer Herzschrittmacher.

#### Literatur:

DANESH, B. J. Z., BRUNTON, J.: Nadolol and renal Hemodynamics. Royal Soc. Med., Int. congress and Symposium 37 (1981)87-98.

DREYFUSS, J. et al. Pharmacokinetics of nadolol, a beta-receptor antagonist. J. Clin. Pharmacol. 19(1979)712-720.

EIBS, H. G. et al.: Intoxikationen mit Beta-Rezeptorenblockern. DMW 107 (1982), 1139-1143.

FRISHMAN, W.: Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 9. Nadolol: a new long-acting beta-adrenoceptor blocking drug. Am. Heart J. 99 (1), 124-128, 1980.

HEEL, R. C. et al.: Nadolol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. Drugs 20 (1980) 1-23.

HERRERA, J. et al.: Elimination of Nadolol by patients with renal impairment. Brit. J. Clin. Pharmacol. 7 (Suppl. 2) (1979)227s-231s.

IVASHKIV, E.: Fluorometric determination of nadolol in human serum and urine. J. Pharm. Sci. 66 (1977) 1168-1172.

IVASHKIV, E.: Colorimetric determination of nadolol in tablets. J. Pharm. Sci. 67 (1978) 1024-1025.

KIRSCHBAUM, J., PATEL, B.: High pressure liquid chromatography of beta-adrenergic blocking agents. Book 540.6A512/1:39 Anal. (1979).

SHLEY, P. L. et al.: Preclinical toxicologic evaluation of nadolol, a new betaadrenergic antagonist. Toxicol. Appl. Pharmacol. 44 (1980) 379-389.

SURMANN, P.: Determination of Nadolol in serum. Arch. Pharm. 313 (1980) 1052-1054.